

内皮脂肪酶 584C/T 基因多态性与常州地区老年急性冠脉综合征的相关性

季建国,何国平,施有为,钱亿超,李文华,薛社亮,蔡高军*

(江苏大学附属武进人民医院心内科,江苏 常州 213002)

[摘要] 目的:探讨内皮脂肪酶(endothelial lipase,EL)基因584C/T多态性与老年急性冠脉综合征(acute coronary syndromes,ACS)的相关性。方法:采用多聚酶链反应-限制性片断长度多态性分析(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism,PCR-RFLP)检测195例老年ACS患者和159例对照者EL584C/T基因型。结果:老年ACS组CC、CT、TT基因型频率分别为112(57.4%)、76(39.0%)、7(3.6%),对照组CC、CT、TT基因型频率分别为81(50.9%)、71(44.7%)、7(4.4%),两组基因型频率分布无明显差异;两组T等位基因频率分别为90(23.1%)、85(26.7%),差异也无统计学意义。经Logistic回归分析,在校正传统ACS的危险因素后,结果仍显示EL584C/T基因多态性与ACS的发病无关。结论:EL584C/T基因多态性与常州地区老年ACS发病无关。

[关键词] 基因多态性;老年;急性冠脉综合征;内皮脂肪酶

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)02-240-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20150224

冠心病(coronary heart disease,CHD)是我国居民致死、致残的主要病因之一,急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes,ACS)是CHD的一种严重类型和主要死亡原因。流行病学研究证实ACS病因复杂,受环境和遗传等多种因素相互作用。近年来的研究资料表明内皮脂肪酶(endothelial lipase,EL)参与CHD的发病^[1]。虽有报告称EL584C/T多态性与血脂代谢及CHD有关,但研究结论尚不一致^[2-5]。到目前为止,EL584C/T基因多态性是否与中国常州地区汉族老年人群ACS发病相关尚无报道,本研究采用PCR-RFLP方法检测中国常州地区老年人群EL584C/T多态性,探讨EL584C/T基因多态性与老年ACS发病的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

征得入选对象知情同意后选取2008年8月~2011年1月在本院心内科住院诊断为ACS的老年患者195例,其中男109例,女86例,平均年龄(70.06±6.95)岁,ACS定义按照2002年AHA/ACC的诊断标准^[6]。对照组为同期因胸痛住院但是

经冠脉造影等检查排除冠心病者159例,其中男96例,女63例,平均年龄(67.40±6.11)岁。患有严重肝肾肾功能不全、风湿性心脏病和肿瘤等疾病的人群被排除在外。

1.2 方法

1.2.1 一般资料采集

记录入选对象的基本资料,包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史等结果,并制定统一的表格。

1.2.2 血脂检测

抽取受试者空腹静脉血检测生化指标,采用氧化酶法检测血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平。生化指标均由奥林巴斯AU5400全自动生化分析仪检测分析。

1.2.3 EL584C/T基因多态性检测

试验者入院后抽取肘静脉血3ml,2%EDTA抗凝离心分离白细胞,以酚-氯仿法抽取外周血白细胞基因组DNA,-70℃保存备用。采用PCR-RFLP方法检测EL584C/T基因多态性。具体步骤参照本课题组既往文献资料^[7]。简而言之,PCR反应引物序列由大连宝生物合成。PCR反应条件:94℃预变性,94℃变性,56℃退火,72℃延伸,最后72℃保

[基金项目] 常州市武进区科技局(WS2010010)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:cgj982@126.com

温 10 min,PCR 反应产物经限制性内切酶 *Nde I* 酶切,37℃温育过夜。最后反应产物在紫外光下分型。随机抽取 10%标本重复检测。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料比较采用卡方检验,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验。基因多态性与老年 ACS 的多因素相关分析采用 Logistic 回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACS 组及对照组临床一般资料比较

与对照组比较,老年 ACS 组患者年龄更大,高血压的比例明显较高;性别、吸烟比例、糖尿病比例、血脂水平无明显统计学差异(表 1)。

2.2 老年 ACS 组及对照组 EL 584C/T 基因型及等位基因频率分布

两组均见 CC、CT、TT 3 种基因型,且基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,具有群体代表性。老年 ACS 组 CC、CT、TT 基因型频率分别为 112 (57.4%)、

表 1 对照组与老年 ACS 组患者一般资料

临床特征	对照组 (n=159)	ACS 组 (n=195)	<i>t</i> (χ^2)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	67.40 ± 6.11	70.06 ± 6.95	3.82	0.000
男性 [n(%)]	96(60.4)	109(55.9)	0.72	0.40
吸烟史 [n(%)]	39(32.50)	44(22.57)	0.19	0.67
高血压 [n(%)]	94(59.11)	137(70.26)	4.79	0.03
糖尿病 [n(%)]	28(17.61)	44(22.57)	1.33	0.25
TC(mmol/L)	4.59 ± 1.08	4.43 ± 0.88	1.47	0.14
TG(mmol/L)	1.65 ± 0.99	1.84 ± 1.46	1.41	0.16
HDL-C(mmol/L)	1.18 ± 0.34	1.15 ± 0.29	0.91	0.37
LDL-C(mmol/L)	2.65 ± 0.80	2.62 ± 0.65	0.42	0.67

76(39.0%)、7(3.6%),对照组 CC、CT、TT 基因型频率分别为 81(50.9%)、71(44.7%)、7(4.4%),两组基因型频率分布无明显差异 ($\chi^2=1.504, P=0.471$);两组 T 等位基因频率分别为 90(23.1%)、85(26.7%),差异无统计学意义 ($\chi^2=1.256, P=0.212$,表 2)。

2.3 EL 584C/T 基因型与血脂水平的关系

由于 TT 基因型者较少,将 CT、TT 基因型合并为 T 等位基因携带者,与 CC 基因型者比较,T 等位基因携带者 TG 水平差异有统计学意义,而 TC、HDL-C、LDL-C 水平无统计学差异(表 3)。

表 2 对照组及老年 ACS 组 EL 584C/T 基因型及等位基因频率分布 [n(%)]

组别	例数	基因型 [n(%)]			基因型 [n(%)]	
		CC	CT	TT	C	T
对照组	159	81(50.9%)	71(44.7%)	7(4.4%)	233(73.3%)	85(26.7%)
ACS 组	195	112(57.4%)	76(39.0%)	7(3.6%)	300(78.9%)	90(21.1%)
χ^2 值		1.504			1.256	
<i>P</i> 值		0.471			0.212	

表 3 不同 EL 584C/T 基因型间血脂水平比较

基因型	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
CC(n=193)	4.51 ± 0.99	1.90 ± 1.39	1.14 ± 0.33	2.61 ± 0.74
CT +TT(n=161)	4.49 ± 0.96	1.59 ± 1.10	1.18 ± 0.30	2.67 ± 0.70
<i>t</i> 值	0.222	2.352	1.27	0.752
<i>P</i> 值	0.824	0.019	0.205	0.453

2.4 EL 584C/T 基因型与 ACS 关系 Logistic 回归分析

ACS 危险因素 Logistic 回归分析,将基因型、性别、年龄、糖尿病、高血压、吸烟和血脂异常等纳入回归模型进行分析,结果显示在校正性别、年龄等 ACS 危险因素后,EL584C/T 基因多态性仍然与 ACS 无明显相关性($P=0.205$)。

3 讨论

EL 是甘油三酯脂肪酶家族新成员,定位于 18q21.1,由 483 个氨基酸组成,分子量约为 55 000。

Badellion 等^[8]发现 EL 水平在冠心病的发病中起重要作用。2002 年,deLemos 等^[9]发现 EL 基因存在 17 个碱基变异,584C/T 位于外显子 3,是一种较常见的突变。EL 584C/T 基因多态性是否与血脂异常及 CHD 有关,研究结论尚不一致。Shimizu 等^[2]采用病例对照研究发现 EL 584C/T 基因多态性与 HDL-C 的水平没有明显相关性,而 T 等位基因是心肌梗死的独立危险因素。有研究表明 EL 584C/T 基因多态性与血脂水平有关,但也有研究认为该多态性不仅与血脂无关,与 CHD 的发病也无明显相关性^[3,5]。本研究显示,常州地区汉族老年人群存在 EL584C/

T 多态性, ACS 组 CC、CT、TT 基因型频率分别为 94 (58.0%)、57 (35.2%)、11 (6.8%), T 等位基因频率为 79 (24.4%); 与对照组比较, 基因型与等位基因频率分布差异无统计学意义。经 Logistic 回归分析, 在排除 ACS 传统危险因素后, EL 584C/T 基因多态性仍然与 ACS 无明显相关性。本研究还发现该多态性与 TC、HDL-C、LDL-C 无关, 但 EL 584T 等位基因携带者 TG 水平 (1.59 ± 1.10) mmol/L 低于 CC 基因型者 (1.90 ± 1.39) mmol/L, 提示常州地区老年人群 EL584C/T 多态性可能与 TG 水平相关, EL 主要表现为磷脂酶活性, 但也有甘油三酯酶活性, 机制可能为这一外显子区域变异改变了 EL 的转录水平或者增强了 EL 的甘油三酯酶活性, 降解甘油三酯增多所致, 和 Liu 等^[3]的研究结果不同。导致各研究结果相悖的原因可能与不同种族及环境有关, 但本研究样本量偏少, 还需要大样本研究证实。

综上所述, EL584C/T 基因多态性与中国常州地区老年人群 ACS 发病可能无关, 该基因变异可能不是中国常州地区汉族人群老年 ACS 发病的易感因素, T 等位基因变异可能和增强 EL 的甘油三酯酶活性, 降解甘油三酯增多从而减少血清 TG 水平, 但由于本研究样本量少, 尚需要多地区、大样本的资料来证实。

[参考文献]

[1] 成丽英, 边云飞, 杨晓静, 等. 内皮脂肪酶与冠心病的相关性研究[J]. 中国心血管杂志, 2008, 13(1): 14-16, 20
 [2] Shimizu M, Kanazawa K, Hirata K, et al. Endothelial li-

pase gene polymorphism is associated with acute myocardial infarction, independently of high-density lipoprotein-cholesterol levels[J]. Circ J, 2007, 71: 842-846
 [3] Liu WY, Yin RX, Zhang L, et al. Association of the LIPG 584C/T polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 110
 [4] Vergeer M, CoHu DM, Boekholdt SM, et al. Lack of association between common genetic variation in endothelial lipase (LIPG) and the risk for CAD and DVT[J]. Atherosclerosis, 2010, 211: 558-564
 [5] Durlach V, Durlach A, Movesayan I, et al. Association of endothelial lipase Thr111Ile polymorphism with lipid metabolism and microvascular complications in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Metab, 2011, 37(1): 64-71
 [6] Chen MS, Bhatt DL. Highlights of the 2002 update to the 2000 American College of Cardiology/American Heart Association acute coronary syndrome guidelines [J]. Cardiol Rev, 2003, 11(3): 113-121
 [7] 蔡高军, 何国平, 戚传平. 内皮脂肪酶 584C/T 多态性与急性冠脉综合征相关性研究[J]. 心脏杂志, 2012, 24(6): 708-711
 [8] Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis[J]. Plos Med, 2006, 3(2): e22
 [9] deLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, et al. Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol[J]. Circulation, 2002, 106(11): 1321-1326

[收稿日期] 2014-03-13

